

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT



(11) 159651 B

- (21) Patentansøgning nr.: 2596/89
(22) Indleveringsdag: 26 maj 1989
(24) Løbedag: 01 dec 1981
(41) Alm. tilgængelig: 26 maj 1989
(44) Fremlagt: 12 nov 1990
(86) International ansøgning nr.: -
(62) Stamansøgning nr.: 5328/81
(30) Prioritet: 06 dec 1980 DE 3046106

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 49/453

- (71) Ansøger: *Studiengesellschaft Kohle mbH; Kaiser-Wilhelm-Platz 1; 4330 Muelheim/Ruhr, DE
(72) Opfinder: Martin *Demuth; DE, Kurt *Schaffner; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

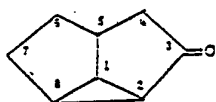
(54) Anvendelse af bicyklo(2,2,2)oct-5-en-2-oner i form af rene enantiomerer til fremstilling af rene enantiomerer af tricyklo(3,3,0,02,8)octan-3-oner ved hjælp af sensibiliseret fotoreaktion

(56) Fremdragne publikationer

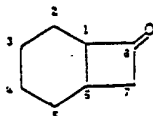
(57) Sammendrag:

2596-89

Anvendelse af optisk rene bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner til fremstilling af rene enantiomerer med formen V ved hjælp af sensibiliseret fotoreaktion og af forbindelser med formen VI ved hjælp af ikke-sensibiliseret fotoreaktion



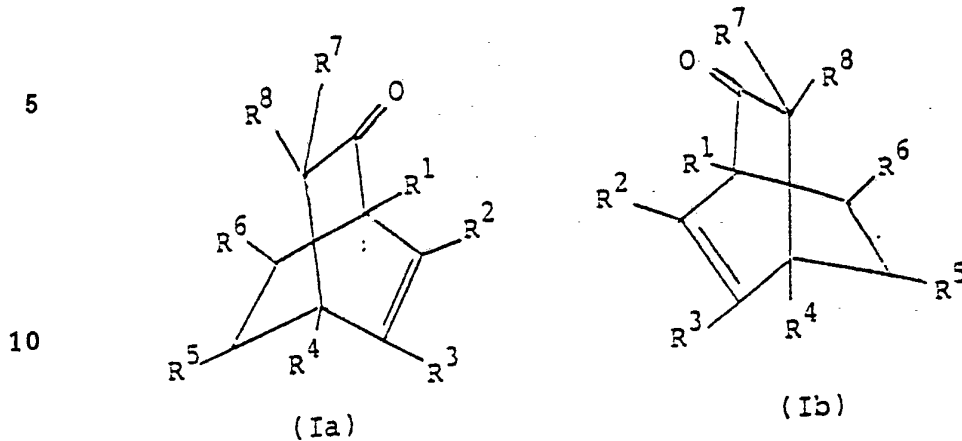
(V)



(VI)

DK 159651 B

Opfindelsen angår anvendelse af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner med formlerne Ia eller Ib i form af rene enantiomerer



hvor i R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ og R₆ er valgt blandt hydrogen, C₁-C₈-alkylgrupper, C₁-C₈-alkoxygrupper, hydroxylerede og/eller carbonylerede C₁-C₈-alkylgrupper, der eventuelt indeholder en eller flere dobbeltbindinger og/eller tredobbelbindinger, Cl, Br, F, CN, COOH og

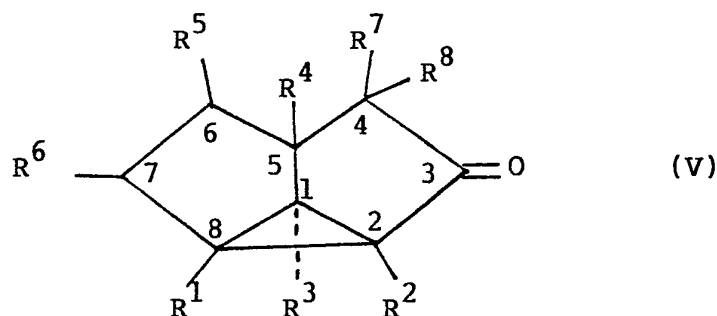
15

-C-R
||
O

20 (hvor i R er valgt blandt hydrogen, C₁-C₈-alkylgrupper, C₁-C₈-alkoxygrupper og en hydroxyleret og/eller carbonyleret C₁-C₈-alkylgruppe, der eventuelt indeholder en eller flere dobbeltbindinger og/eller tredobbelbindinger), og R₇ og R₈ er valgt blandt hydrogen, C₁-C₈-alkylgrupper, C₁-C₈-alkoxygrupper og

25 hydroxylerede og/eller carbonylerede C₁-C₈-alkylgrupper, der eventuelt indeholder en eller flere dobbeltbindinger og/eller tredobbelbindinger, til fremstilling af rene enantiomerer med formelen V ved hjælp af sensibiliseret fotoreaktion

30



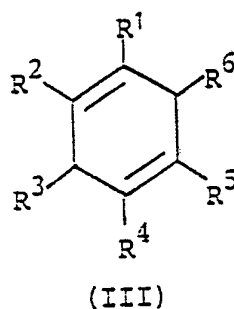
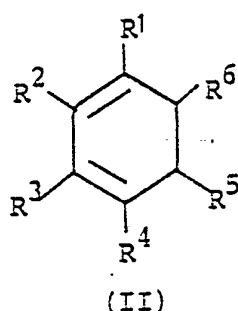
hvor R^1 - R^8 har de ovenfor angivne betydninger.

Den fotokemiske omdannelse af racemater af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner til racemiske tricyklo[3,3,0,0^{2,8}]octan-3-oner eller til bicyklo[4,2,0]octenoner blev beskrevet af R.S. Givens, W.F. Oettle, R.L. Coffin & R.G. Carlson, i J. Am. Chem. Soc. 93, 3957 (1971). Også i Contributed Paper nr. 39 fra IUPAC VIII/1980 i Seefeld, Østrig, blev der berettet om denne fotokemiske omdannelse af racemater af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner af C. Carter, S. Chandrasekhar, M. Demuth, K. Nakano & K. Schaffner.

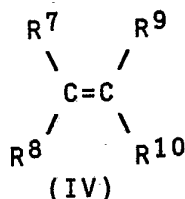
De beskrevne racemiske bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner indeholder kun H og en methylgruppe som substituent.

Den foreliggende opfindelse tager sigte på anvendelse af de teknisk vigtige rene enantiomerer af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner til fremstilling af de rene enantiomerer af tricyklo[3,3,0,0^{2,8}]octan-3-oner.

De rene enantiomere af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner med formlerne Ia og Ib, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og R^8 har den ovennævnte betydning, kan fremstilles ved Diels-Alder-addition af cyklohexadiener med formlerne II og III



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovennævnte betydning, med ener med formlen IV



5 hvori R^7 og R^8 har den ovennævnte betydning, og R^9 og R^{10} er hydrolyserbare substituentter valgt blandt halogener, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{O}-\text{C}-\text{R}^{11}$,



10 $-\text{OR}^{11}$ og NO_2 , hvorhos R^{11} er en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, idet man enten fuldstændigt ketaliserer de ved hjælp af Diels-Alder-addition opnåede racemater af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner med rene enantiomere af dioler, der indeholder OH-grupperne i nabostilling eller i 1,3-stilling, fortrinsvis
 15 butan-2,3-diol og pentan-2,4-diol, og kromatografisk separerer ketalerne, eller ved kun delvis ketalisering fraskiller den ikke eller kun i ringe grad ketaliserede enantiomere bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on destillativt og/eller kromatografisk fra
 20 den eller de ketaliserede enantiomere og ligeledes separerer sidstnævnte kromatografisk.

Med hensyn til C_1 - C_8 -alkylgrupperne, C_1 - C_8 -alkoxygrupperne og de hydroxylerede og/eller carbonylerede C_1 - C_8 -alkylgrupper er
 25 der tale om grupper med ligekædede og forgrenede alkyldele.

Eksempler på C_1 - C_8 -grupper i $\text{R}^1 - \text{R}^8$ og i R er nærmere betegnet: Methyl, ethyl, iso- og n-propyl, 1-butyl, 2-butyl, iso-butyl og tert.butyl, hvoraf C_5 - C_8 -alkyl- og -alkoxygrupperne og de hydroxylerede og/eller carbonylerede alkylgrupper fortrinsvis er n-alkylgrupperne samt 2- og 3-methyl-alkylgrupperne. Dobbeltbindingerne, tredobbeltbindingerne, OH-grupperne og $\text{C}=\text{O}$ -grupperne befinder sig fortrinsvis i 1-, 2- og 3-stillingen i C_2 - C_8 -alkyl- og -alkoxygrupperne og de hydroxylerede og carbonylerede alkylgrupper.
 35

De racemiske blandinger af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onerne, som blev opnået ved hjælp af Diels-Alder-addition af cyklo-

hexadiener med ener, blev enten fuldstændigt ketaliseret, hvorefter ketalerne kromatografisk blev separeret, eller blev kun delvis ketaliseret. Den ikke-ketaliserede enantiomer blev derpå enten fraskilt destillativt, og de dannede ketal blev
5 separeret kromatografisk, eller også blev blandingen af ikke-ketaliserede og ketaliserede enantiomere separeret kromatografisk uden destillative trin. Det viste sig overraskende, at ved hjælp af den kromatografiske separering af ketalerne, der blev opnået ved omsætning af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onerne
10 med optisk rene dioler, kunne begge optiske antipoder af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onerne udvindes i ren form. Som dioler egner sig sådanne, som indeholder OH-grupperne i nabostilling eller i 1,3-stilling, såsom eksempelvis butan-2,3-dioler og pentan-2,4-dioler, men især L(+)- og D(-)-vinsyre og estere
15 deraf.

Det viste sig endvidere overraskende, at ved hjælp af valget af substituenterne på den benyttede diol, valget af vinsyreester-
20 nes estergrupper og valget af substituenterne på bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onen samt omsætningsgraden lader ketaliseringen sig styre i vidt omfang.

Således opnår man ved ketaliseringen af racemisk 1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on med L(+)-ethyltartrat ketalisering
25 af (-)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onen, fortrinsvis i forholdet 1:0,4 i forhold til (+)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on.

Anvender man som ketaliseringsmiddel L(+)-diisopropyltartrat, bliver ved 50%'s omsætning praktisk taget kun (-)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onen ketaliseret, medens (+)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onen næsten forbliver uforandret og kan afdestilleres.
30

35 Yderligere foretrukne estere er phenyl- og methylesteren.

Diels-Alder-additionen kan foregå under sædvanlige betingelser, men det har overraskende vist sig, at ved overholdelse af

bestemte temperaturområder kan høj regioselektivitet af additionen opnås. Gennemfører man således additionen af 1-methylcyklohexadien og 2-chloracrylonitril som en-komponenter i nærværelse af polymerisationsinhibitorer, såsom eksempelvis hydroquinon, i temperaturområdet 60-120°C, fortrinsvis ved 110°C, opnår man en 5:1-blanding af isomererne 7 og 8, men arbejder man i temperaturområdet 140-200°C, fortrinsvis ved 150°C, opnår man isomeren 8 i ren form (7 = formel Ia med R¹ = methyl; 8 = formel Ib med R¹ = methyl).

Ketaliseringen af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onerne med dioler foregår på sædvanlig måde i nærværelse af syrer. Omsætningen kan foregå såvel i opløsningsmidler som uden opløsningsmidler, idet man fordelagtigt løbende fra reaktionsblandingen fjerner det under reaktionen dannede vand. Separeringen af ketalerne foregår søjlekromatografisk, men kan også gennemføres ved hjælp af andre kromatografiske metoder. Efter foretaget separation kan man ved hjælp af sædvanlig hydrolytisk spaltning af ketalerne opnå de rene enantiomerer af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onerne.

Når de rene enantiomerer af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-onerne bestråles i nærværelse af sensibilisatorer, såsom eksempelvis acetophenon, acetone, benzophenon eller benzen, især i et bølgelængdeområde fra 254-400 nm, opnår man overraskende på selektiv måde de tilsvarende rene enantiomerer af tricyklo[3,3,0,0²,8]octan-3-onerne med formlen V. Anvendelsen af de rene enantiomerer af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner gør det derfor for første gang muligt selektivt syntetisk at nå frem til disse teknisk værdifulde produkter i optisk ren form.

Det er overraskende, at der ved den sensibiliserede fotoreaktion af forbindelserne Ia og Ib ikke sker en racemisering, men at man i stedet opnår de rene enantiomerer af forbindelserne med formlen V.

Forbindelserne med formlen V tjener til fremstilling af naturstofferne (-)loganin og (+)-iridodial (M. Demuth, Pure & App-

lied Chemistry, Vol. 58, No. 9, midt på side 1234).

Opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler 5 og 6, idet eksempel 1, 2, 3 og 4 belyser fremstillingen af de anvendte udgangsmaterialer.

Eksempel 1

En blanding af 1-methyl-1,4-cyklohexadien og 2-chlor-acrylonitril blev i nærværelse af hydroquinon som polymerisationsinhibitor opvarmet til 110°C i 14 timer. Råproduktet blev destilleret ved 60-65°C/0,13 mbar, og destillatet blev ved 120°C i 30 minutter hydrolyseret i en vandig opløsning af kaliumhydroxid i dimethylsulfoxid. Blandingen blev derpå udhældt på is. Ekstraktion med pentan og kromatografisk separation på en silicagelsøjle førte til en 5:1-blanding af 4-methyl-bicyklo[2,2,2]-oct-5-en-2-on og 1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on i et udbytte på 50-55%.

(Analyse i procent: Beregnet: C: 79,41; H: 8,82; O: 11,76.
Fundet: C: 79,3 H: 8,9; O: 11,7).

Hvis den samme omsætning gennemføres ved 150°C, opnås udelukkende 1-methyl-derivatet i et udbytte på 54%. De to produkter forelå i racemisk form.

Spektroskopiske data

1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on

NMR 6,38 (m, 1H); 5,72 (m, 1H); 3,2/1,3 (7H); 1,2 (s, 3H).
Opløsningsmiddel CDCl₃.

IR 3120, 3020, 2950, 1725, 1620, 1450, 1410, 1095 cm⁻¹.
(Uden opløsningsmiddel).

Drejningsværdi $[\alpha]_D +$ eller $- 495^\circ \pm 5\%$.
Opløsningsmiddel chloroform, 23°C .

Spektroskopiske data

5

4-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on

NMR 5,95 (m, 2H); 2,9/1,3 (7H); 1,27 (s, 3H).
Opløsningsmiddel CDCl_3 .

10

IR

3110, 3020, 2930, 1720, 1650, 1460, 1360,
1250, 1190, 1100.
(Uden opløsningsmiddel).

Drejningsværdi: $[\alpha]_D +$ eller $- 515^\circ \pm 5\%$.

15

Opløsningsmiddel CHCl_3 , 23°C .

Eksempel 2

5,5 g 1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on blev sammen med 12
20 g L(+)-ethyltartrat og 350 mg p-toluensulfonsyre kogt i 40 ml
benzen under tilbagesvaling og vandfraskillelse.. Ved en om-
sætning på 50% blev reaktionsproduktet oparbejdet ved ekstrak-
tion af benzenopløsningen med vand. Efter indampning af den
organiske fase opnåede man 12 g råmateriale, der med toluen
25 som opløsningsmiddel blev kromatograferet på silicagel (0,043-
0,063 mm, 400 g). Den fremkomne blandingsfraktion blev kroma-
tograferet endnu en gang. Der opnåedes 2,75 g ketal af (-)-1-
methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on og 1,2 g ketal af (+)-1-me-
thyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on. De to enantiomerer kunne ef-
30 ter sædvanlig hydrolyse af ketalerne udvindes i ren form. Ikke
omsat begyndelsesprodukt blev tilnærmelsesvis kvantitativt ge-
nvundet.

35

Spektroskopiske dataKetal af L(+)-ethyltartrat og (+)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on

5 NMR 6,35 (m, 2H); 4,7/4,6 (dd, 2H); 4,3/4,28 (pr. q, pr. 2H); 3,1/1,5 (7H); 1,35/1,38 (pr. t, pr. 3H); 1,25 (s, 3H).
Opløsningsmiddel CDCl_3 .

10 IR 3000, 1755, 1750, 1460, 1435, 1370, 1340, 1265, 1210, 1020.

Drejningsværdi: $[\alpha]_D - 85^\circ \pm 5\%$.
Opløsningsmiddel CHCl_3 , 23°C .

15

Ketal af L(+)-ethyltartrat og (-)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on

NMR 6,3 (m, 2H); 4,8/4,6 (dd, 2H); 4,29/4,26 (pr. q, pr. 2H); 3,1/1,5 (7H); 1,35/1,30 (pr. t, pr. 3H); 1,22 (s, 3H);
20 Opløsningsmiddel CDCl_3 .

IR 3000, 1760, 1755, 1460, 1440, 1370, 1270, 1130, 1025 cm^{-1} .
25 (Uden opløsningsmiddel).

Drejningsværdi: $[\alpha]_D + 45^\circ \pm 5\%$.
Opløsningsmiddel CHCl_3 , 23°C .

30 Eksempel 3

6 g 1-methyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on blev sammen med 18 g L(+)-diisopropyltartrat og 400 mg p-toluensulfonsyre kogt i 50 ml benzen under tilbagesvaling og vandfraskillelse.

35

Ved en omsætning på 50% blev reaktionsproduktet oparbejdet ved ekstraktion af benzenopløsningen med vand. Efter inddampning af den organiske fase opnåedes 14 g råmateriale, som blev de-

stilleret ved 60°C/1,3 mbar. Det overdestillerede produkt bestod næsten udelukkende af (+)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]-oct-5-en-2-on. Ved 110°C/1,3 mbar destillerede der ketal over, som bestod af praktisk taget ren ketal af (-)-1-methyl-bicyklo-
5 [2,2,2]oct-5-en-2-on.

Eksempel 4

Det benyttede udgangsmateriale blev fremstillet analogt som
10 ifølge eksempel 1.

2 g racemisk 1-butyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on blev sammen med 7 g D(-)-vinsyre opvarmet til 40°C i 36 timer i 25 ml methanol og i nærværelse af molekylsigte. Reaktionen forløb til
15 nærmelsesvis kvantitativt. Den kromatografiske separation af råproduktet med ethylacetat/methanol (2:1) på silicagel førte til ketalerne af de rene enantiomerer.

Spektroskopiske data.

20

Ketal af D(-)-vinsyre og
(+)-1-butyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on:

NMR: 6,21 (m, 2H), 4,4 (bs, 2H, udskiftelig med D₂O), 4,36/
25 4,10 (dd, 2H), 3,1/1,5 (13H), 1,25 (t, 3H); opløsningsmiddel, CHCl₃.

IR: 3600-3000, 1730, 1725, 1620, 1470, 1365, 1340, 1260, 1035 cm⁻¹. [α]_D: -189° ± 5%; opløsningsmiddel, CHCl₃, 23°C.

30

Ketal af D(-)-vinsyre og
(-)-1-butyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on:

NMR: 6,26 (m, 2H), 4,6 (bs, 2H, udskiftelig med D₂O), 4,24/
35 4,15 (dd, 2H), 3,1/1,5 (13H), 1,30 (t, 3H); opløsningsmiddel, CHCl₃.

IR: 3600-3000, 1730, 1725, 1625, 1465, 1355, 1340, 1265, 1040 cm⁻¹. [α]_D: +90° ± 5%; opløsningsmiddel, CHCl₃, 23°C.

Spektroskopiske data for (+)- og (-)-1-butyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on:

NMR: 6,35 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 3,2/1,3 (13H), 1,2 (t, 3H);
5 opløsningsmiddel CHCl₃.

IR: 3120, 3020, 2960, 1725, 1620, 1450, 1410, 1100 cm⁻¹; opløsningsmiddel CHCl₃.

[α]_D: + eller -265° $\pm$ 5%; opløsningsmiddel CHCl₃, 23°C.

10 Eksempel 5

En acetoneopløsning (1%, 1 g) af (-)-1-methyl-bicyklo[2,2,2]-oct-5-en-2-on blev udluftet med argon og belyst med en 3.000 Ångstrøm-lampe i en vandkølet kvartsbeholder. Efter 72 timer
15 målttes en omsætning på 96%. Acetonen blev afdestilleret og resten kromatograferet på 15 g silicagel. Med benzen opnåede man ikke omsat udgangsprodukt, og med benzen/ether (9:1) opnåede man 0,86 g (+)-8-methyl-tricyklo[3,3,0,0^{2,8}]-octan-3-on.

20 (Analyse i procent: Beregnet C: 79,41; H: 8,82; O: 11,76.

Fundet: C: 79,5; H: 8,8; O: 11,6).

Spektroskopiske data.

25 (+)-8-methyl-tricyklo[3,3,0,0^{2,8}]-octan-3-on:

NMR: 2,9 (m, 1H), 2,7 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,0 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

IR: 2975, 2900, 1720, 1400, 1310, 1180, 1110, 940, 900 cm⁻¹.

30 [α]_D: +58° $\pm$ 5%; opløsningsmiddel, CHCl₃, 23°C.

Eksempel 6

En 4% opløsning af (+)-1-butyl-bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-on
35 (1,5 g) i cyklohexan blev i et Pyrex apparat under argon og i nærværelse af 200 mg acetophenon belyst med en 250 W kviksølv-middeltrykslampe. Efter 50 timer var der opnået en omsætning på

98%. Opløsningen blev inddampet og resten kromatograferet på 100 g silicagel (70-230 mesh) med toluen til fjernelse af acetophenonen samt med toluen/1% diethylether. Der opnåedes ren (-)-8-butyl-tricyklo[3,3,0,0^{2,8}]octan-3-on.

5

(Analyse i procent: Beregnet: C: 80,9; H: 10,11; O: 8,99.

Fundet: C: 80,9; H: 10,0; O: 8,8).

Spektroskopiske data.

10

(-)-8-butyl-tricyklo[3,3,0,0^{2,8}]octan-3-on:

NMR: 2,95 (m, 1H), 2,6 (dd, 1H), 2,51 (dd, 1H), ca. 1,9-1,5 (m, 12H), 1,21 (t, 3H).

15

IR: 3000, 2910, 1720, 1410, 1315, 1190, 1110, 945 cm⁻¹.

[α]_D: -95° ± 5%; opløsningsmiddel CHCl₃, 23°C.

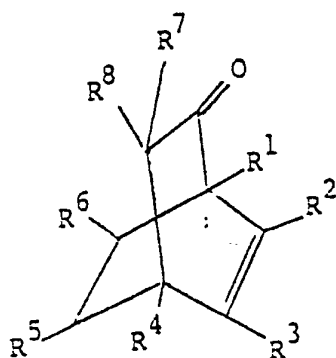
P a t e n t k r a v.

20

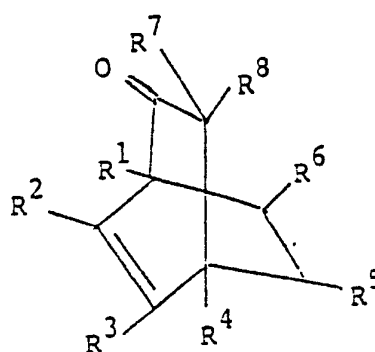
Anvendelse af bicyklo[2,2,2]oct-5-en-2-oner med formlerne Ia eller Ib i form af rene enantiomerer

25

30



(Ia)



(Ib)

35

hvor i R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁶ er valgt blandt hydrogen, C₁-C₈-alkylgrupper, C₁-C₈-alkoxygrupper, hydroxylerede og/eller carbonylerede C₁-C₈-alkylgrupper, der eventuelt indeholder en eller flere dobbeltbindinger og/eller tredobbelbindinger,

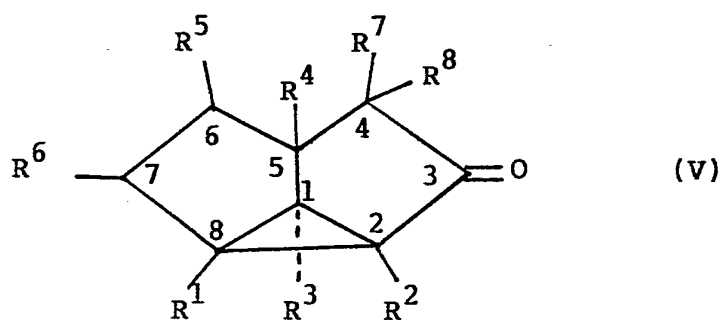
Cl, Br, F, CN, COOH og

-C-R

||

O

(hvor R er valgt blandt hydrogen, C₁-C₈-alkylgrupper, C₁-C₈-alkoxygrupper og en hydroxyleret og/eller carbonyleret C₁-C₈-alkylgruppe, der eventuelt indeholder en eller flere dobbeltbindinger og/eller tredobbelbindinger), og R⁷ og R⁸ er valgt blandt hydrogen, C₁-C₈-alkylgrupper, C₁-C₈-alkoxygrupper og hydroxylerede og/eller carbonylerede C₁-C₈-alkylgrupper, der eventuelt indeholder en eller flere dobbeltbindinger og/eller tredobbelbindinger, til fremstilling af rene enantiomerer med formelen V ved hjælp af sensibiliseret fotoreaktion



hvor R¹-R⁸ har de ovenfor angivne betydninger.